

# RESISTENSI ANTIBIOTIK *PROPIONIBACTERIUM ACNES* DARI BERBAGAI LESI KULIT AKNE VULGARIS DI RUMAH SAKIT Dr. HASAN SADIKIN BANDUNG

Reti Hindritiani, Asmaja Soedarwoto, Kartika Ruchiati, Oki Suwarsa, Mirantia Umi Budiarti, Desidera Husadani, Achmad Yudha Pranata

Departemen IK Kulit dan Kelamin  
FK Universitas Padjadjaran/RSUP DR. Hasan Sadikin Bandung

## ABSTRAK

Resistensi *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) terhadap antibiotik semakin meningkat. Penilaian resistensi sebaiknya dilakukan setiap lima tahun untuk menentukan antibiotik yang digunakan dalam terapi akne vulgaris (AV). Perbedaan prevalensi resistensi *P. acnes* di berbagai wilayah antara lain disebabkan perbedaan bahan pemeriksaan (BP) yang belum seragam di antara para peneliti. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui tingkat kepositifan *P. acnes* dari permukaan lesi kulit, komedo tertutup, dan pustul, serta resistensinya terhadap tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, klindamisin, dan eritromisin.

Penelitian ini merupakan studi analitik potong lintang, untuk membandingkan tingkat kepositifan *P. acnes* dari tiga BP dengan identifikasi *P. acnes* menggunakan mesin VITEK®2, kemudian dilakukan uji kepekaan dengan metode difusi. Jumlah peserta penelitian adalah 50 pasien AV.

Tingkat % kepositifan kultur *P. acnes* dari permukaan lesi kulit (70%), komedo tertutup (66,6%), dan pustula (60%) secara statistik tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ). Persentase resistensi *P. acnes* dari ketiga BP menunjukkan hasil yang serupa, yaitu berturut-turut dari yang paling rendah adalah doksisisiklin, tetrasiklin, minosiklin, eritromisin, dan klindamisin.

Simpulan, tidak terdapat perbedaan bermakna antara BP permukaan lesi kulit, komedo tertutup, dan pustul terhadap angka kepositifan kultur *P. acnes* dan resistensinya. Doksisisiklin masih dapat digunakan sebagai pilihan utama terapi antibiotik pada AV, sedangkan penggunaan klindamisin dan eritromisin sebaiknya dipertimbangkan kembali karena mempunyai angka resistensi tinggi.

**Kata kunci:** akne vulgaris, *P. acnes*, pengambilan sampel, resistensi

# ANTIBIOTIC RESISTANCY OF *PROPIONIBACTERIUM ACNES* FROM ACNE VULGARIS LESIONS IN DR. HASAN SADIKIN HOSPITAL BANDUNG

## ABSTRACT

*Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) resistance toward antibiotics is gradually increasing. Sensitivity test should be done once every five years to determine the antibiotics used in acne vulgaris (AV) treatment. One of the reason for the difference in prevalence of resistance among various country is the divergence of study materials used by the researchers. The purpose of this study was to determine *P. acnes* positivity from skin surface, closed comedone, and pustule, along with its resistance toward tetracycline, doxycycline, minocycline, clindamycin, and erythromycin.

This was a cross-sectional analytic study to compare *P. acnes* positivity from three different study materials. *P. acnes* was identified using VITEK®2 and the sensitivity test were done using disc diffusion method. The number of participants were 50 AV patients.

The different of *P. acnes* positivity from skin surface (70%), closed comedone (66,6%), and pustule (60%) were not statistically significant ( $p > 0,05$ ). Resistance of *P. acnes* from the three study materials showed similar result, namely from the lowest to highest resistance were toward doxycycline, tetracycline, minocycline, erythromycin, and clindamycin respectively.

Conclusion, there is no significant different of *P. acnes* positivity and resistance among skin surface, closed comedone, and pustule. Doxycycline may still be used as the main choice of antibiotic treatment in AV, while clindamycin and erythromycin need to be reconsidered because of the high resistance rates.

**Keywords:** acne vulgaris, *P. acnes*, sampling method, resistance

## PENDAHULUAN

Akne vulgaris (AV) merupakan inflamasi kronis pada folikel pilosebacea,<sup>1,2</sup> yang ditandai dengan komedo sebagai lesi patognomonik, papul, pustul, nodus, dan kista di tempat predileksi, yaitu wajah, leher, punggung bagian atas, bahu, dan lengan atas.<sup>2,3</sup> AV dapat mengenai semua usia, 85% terjadi pada pasien kelompok usia remaja hingga dewasa muda.<sup>2</sup>

Empat faktor utama yang berperan dalam patogenesis AV adalah peningkatan produksi sebum, hiperkeratinisasi duktus pilosebaceus, inflamasi, dan abnormalitas mikroba pada duktus, terutama *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*).<sup>1,2</sup> *P. acnes* merupakan bakteri yang berperan dalam pembentukan lesi AV dengan mencetuskan reaksi inflamasi.<sup>1</sup>

Peran *P. acnes* dalam patogenesis AV menjadi dasar pemberian antibiotik sistemik melalui aktivitas antibakteri maupun efek antiinflamasi.<sup>4</sup> Berdasarkan *Indonesian Acne Expert Meeting* (IAEM) tahun 2012, doksisisiklin merupakan terapi oral lini pertama untuk AV derajat sedang dan berat, lini pertama untuk wanita hamil adalah eritromisin.<sup>3</sup> Antibiotik lain yang sering digunakan untuk pengobatan AV adalah tetrasiklin, klindamisin, dan minosiklin. Dengan semakin luasnya penggunaan antibiotik, maka resistensi *P. acnes* terhadap antibiotik semakin meningkat. Pasien AV dengan koloni *P. acnes* yang kurang sensitif terhadap antibiotik memiliki respons terapi yang lebih buruk bila dibandingkan dengan individu dengan mikroorganisme *P. acnes* yang masih sensitif.<sup>6</sup> Penelitian resistensi bakteri sebaiknya dilakukan setidaknya satu kali dalam lima tahun karena resistensi antibiotik dapat berkembang dengan cepat.<sup>10</sup> Penelitian mengenai resistensi *P. acnes* di RSHS pernah dilakukan pada tahun 1986 dan terakhir pada tahun 2006.<sup>6,7</sup>

Isolasi *P. acnes* dapat dilakukan dari berbagai BP. Hal ini disebabkan karena populasi *P. acnes* dapat ditemukan di permukaan kulit maupun di dalam stratum korneum, di infundibulum kelenjar sebaceus, dan di folikel rambut bagian bawah.<sup>8</sup> Walaupun banyak anggapan bahwa *P. acnes* bersifat anaerob, *P. acnes* yang ditemukan pada kulit tidak sepenuhnya anaerob. Cove dkk.<sup>9</sup> mendapatkan bahwa *P. acnes* dapat menoleransi keberadaan oksigen hingga 100%, walaupun dengan tingkat pertumbuhan yang lebih rendah.

Beberapa peneliti menggunakan teknik apus lesi (swab), dan peneliti lainnya mengambil BP dari materi lesi, baik itu komedo, pustul, maupun papul dengan hasil kepositivan, prevalensi resistensi dan resistensi antibiotik yang berbeda-beda. BP yang berbeda ini memiliki kekurangan dan kelebihan masing-masing.<sup>5,10-1</sup>

Penelitian ini bertujuan membandingkan tingkat kepositivan kultur *P. acnes* dari BP permukaan lesi dengan apus kulit, komedo tertutup, dan pustul, serta

untuk mengetahui resistensi bakteri *P. acnes* tersebut terhadap lima antibiotik yang digunakan pada pengobatan AV, yaitu tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, klindamisin, dan eritromisin.

## METODE PENELITIAN

### Subjek Penelitian

Penelitian ini merupakan studi analitik potong lintang, untuk membandingkan tingkat kepositivan *P. acnes* dari tiga BP dan uji kepekaan *P. acnes* dengan metode difusi. Peserta penelitian adalah pasien AV di Poliklinik IK Kulit dan Kelamin (IKKK) RSUP Dr. Hasan Sadikin (RSHS) tahun 2014, dengan rentang usia 12 hingga 39 tahun yang dipilih berdasarkan urutan kedatangan pasien (*consecutive sampling*) sampai terpenuhi besar sampel. Besar sampel berdasarkan perhitungan dengan taraf kepercayaan 95% adalah 50 pasien.

Pada setiap pasien dilakukan pengambilan BP untuk identifikasi *P. acnes*, yaitu dari permukaan kulit dengan apus kulit, komedo tertutup, dan pustul. Kriteria inklusi adalah pasien baru atau lama yang didiagnosis sebagai AV berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisis, serta memiliki lesi komedo tertutup dan pustul. Tidak terdapat kriteria eksklusi pada penelitian ini.

### Bahan Penelitian

Permukaan lesi kulit diambil dengan cara membersihkan permukaan wajah dengan kapas yang dibasahi NaCl 0,9% kemudian seluruh permukaan kulit wajah pasien diusap dengan sebuah lidi kapas steril yang dicelupkan ke dalam larutan *Phosphate buffer* pH 7.0 yang mengandung 2% Tween 80. Lidi kapas kemudian dimasukkan ke dalam media transpor. BP dari komedo tertutup dan pustul dipilih secara acak. Pengambilan BP tersebut dilakukan dengan cara membersihkan permukaan lesi dan kulit di sekitarnya menggunakan kapas yang dibasahi alkohol 70%, kemudian dibiarkan sampai kering. Komedo tertutup dan pustul kemudian ditusuk dengan menggunakan jarum steril berukuran 26 G. Isi komedo tertutup dan pustul dikeluarkan dengan cara menekan lesi menggunakan ekstraktor komedo steril. Isi komedo dan pus yang keluar diusap dengan menggunakan lidi kapas steril dan dimasukkan ke dalam media transport.

### Kultur, Identifikasi, dan Uji Kepekaan *P. acnes*

Bahan pemeriksaan dikirim ke laboratorium untuk dilakukan kultur bakteri dalam media agar darah. Koloni bakteri tersangka berupa koloni berwarna putih, kekuningan, atau putih keabuan, permukaan halus dan berkilat dengan diameter 1-2 mm. Identifikasi *P. acnes* kemudian dilakukan secara otomatis dengan mesin

Vitek® 2 dengan cara membuat suspensi koloni bakteri dalam *Fluid thioglycolate medium* (FTM) dengan kekeruhan Mc Farland 0,5. Suspensi bakteri dimasukkan ke dalam mesin Vitek® 2 yang mengandung berbagai uji biokimia untuk identifikasi bakteri. Hasil pembacaan berupa kertas cetakan yang bertuliskan bakteri yang teridentifikasi.

Uji kepekaan dilakukan dengan metode *disc diffusion*. Suspensi koloni bakteri dalam FTM dengan kekeruhan Mc Farland 0,5 dioleskan secara merata pada media agar Muller Hinton. Cakram antibiotik tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, klindamisin, dan eritromisin diletakkan dengan menggunakan pinset steril. Media agar kemudian diinkubasi dalam *anaerobic jar*. Hasil uji kepekaan dibaca dengan melihat dan mengukur lingkaran zona hambat di sekitar cakram antibiotik setelah 24 jam. Penilaian hasil uji kepekaan dilakukan berdasarkan standar *Clinical and Laboratory Standard Institute* (CLSI).

Data perbandingan angka kepositivan *P. acnes* dengan BP apusan kulit, komedo tertutup, dan pustul dianalisis secara statistik menggunakan uji Cochran. Hasil dinyatakan bermakna secara statistik bila  $p < 0,05$ .

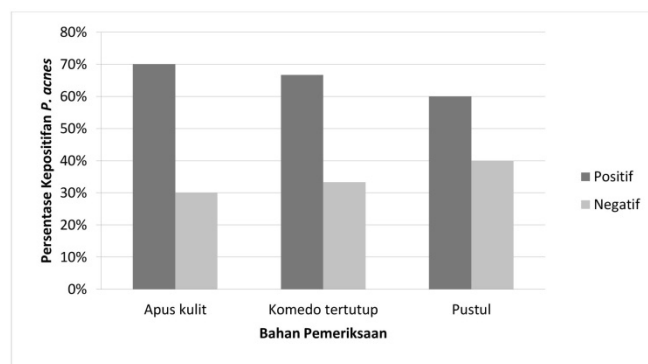
## HASIL PENELITIAN

Karakteristik pasien AV berdasarkan jenis kelamin, umur dan pendidikan terakhir dapat dilihat pada Tabel 1. Peserta penelitian berjumlah 50 orang, sebagian besar adalah perempuan (58%). Usia pasien terbanyak berada pada kelompok usia 20-24 tahun (36%). Sebagian besar pasien berpendidikan terakhir setingkat Sekolah Menengah Atas (SMA) (62%).

**Tabel 1.** Karakteristik Pasien Akne Vulgaris di Poliklinik IKKK RSHS tahun 2014 (n=50)

Karakteristik	Jumlah (N=50)	
	N	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	21	42
Perempuan	29	58
Kelompok Usia (tahun)		
10-14	2	4
15-19	14	28
20-24	18	36
25-29	8	16
30-34	5	10
≥ 35	3	6
Pendidikan		
SD	4	8
SMP	4	8
SMA	31	62
D3	3	6
S1	7	14
S2	1	2

Hasil isolasi *P. acnes* dari 50 BP permukaan lesi kulit ditemukan positif pada 35 sampel (70%), dari komedo tertutup positif pada 33 sampel (66,7%), sedangkan dari pustul, ditemukan positif pada 30 sampel (60%) (Gambar 1).

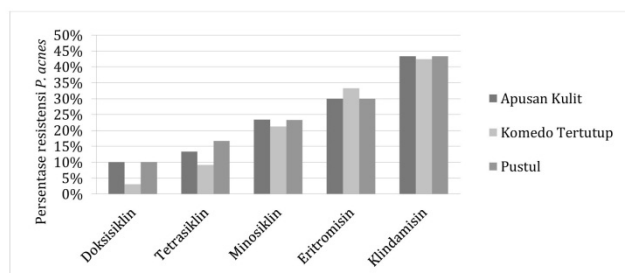


**Gambar 1.** Tingkat kepositivan *P. acnes* dari permukaan lesi kulit, komedo tertutup, dan pustul pada 50 pasien AV di Poliklinik IKKK RSHS tahun 2014.

Tingkat kepositivan BP apusan kulit, komedo tertutup, dan pustul dianalisis secara statistik dengan uji Cochran untuk data kategorik berpasangan. Hasil uji menunjukkan bahwa perbedaan angka kepositivan tersebut tidak bermakna secara statistik ( $p = 0,593$ ).

Pada BP permukaan kulit, resistensi didapatkan pada 24 pasien dari 35 pasien dengan hasil kultur *P. acnes* positif, dengan kata lain, prevalensi resistensi adalah sebesar 68,6%. Pada BP komedo tertutup dan pustul, resistensi secara berturut-turut didapatkan pada 22 pasien dari 33 pasien (prevalensi resistensi 66,7%) dan 20 dari 30 pasien (prevalensi resistensi 66,7%).

Resistensi *P. acnes* dari permukaan lesi kulit, komedo tertutup, dan pustul dapat dilihat pada Gambar 2. Persentase resistensi *P. acnes* dari tiga BP pada penelitian ini memiliki hasil yang sama, yaitu terendah pada doksisisiklin, diikuti oleh tetrasiklin, minosiklin, eritromisin, dan paling tinggi terhadap klindamisin.



**Gambar 2.** Resistensi *P. Acnes* terhadap doksisisiklin, tetrasiklin, minosiklin, eritromisin, dan klindamisin pada pasien AV di Poliklinik IKKK RSHS tahun 2014.

## PEMBAHASAN

Tingkat kepositivan *P. acnes* masing-masing BP pada penelitian ini adalah 70% pada BP permukaan lesi kulit, 66,7% pada komedo tertutup, dan 60% pada pustul. Secara statistik tidak ditemukan adanya perbedaan angka kepositivan yang bermakna antara ketiga BP tersebut.

Pengambilan BP *P. acnes* dapat dilakukan dari permukaan kulit dan dari folikel pilosebaceus (komedo, papul, dan pustul).<sup>10</sup> Pengambilan dari permukaan kulit dapat menggunakan teknik apusan, kerokan,<sup>12</sup> atau teknik Williamson dan Kligman.<sup>9</sup> Tingkat kepositivan pengambilan sampel dari apus permukaan berkisar 53-93,7%.<sup>13-4</sup> Pengambilan sampel mikroorganisme dari permukaan kulit lebih mudah dibandingkan dengan pengambilan sampel mikroorganisme dari folikel serta dapat sekaligus mengambil beberapa area folikel. Walaupun BP diambil dari permukaan kulit, tetapi habitat mikroorganisme tersebut adalah di folikel.<sup>11</sup> BP yang diambil dengan apus dari seluruh permukaan wajah, mengandung organisme yang berasal dari banyak folikel, sehingga pengambilan bahan pemeriksaan permukaan dari area kulit yang luas direkomendasikan untuk menilai prevalensi resistensi propionibacteria pada kulit.<sup>10</sup>

Pengambilan sampel dari komedo, papul, atau pustul dapat menggunakan biopsi plong, teknik pengambilan dengan sianokrilat,<sup>12</sup> ekstraksi komedo, atau ekstraksi pustul.<sup>10</sup> Metode ekstraksi pustul dan ekstraksi komedo memiliki keuntungan, yaitu mudah dilakukan dan dapat mengisolasi *P. acnes* yang berada di folikel pilosebaceus, namun hanya mewakili satu folikel. Tingkat kepositivan pengambilan BP dengan metode ekstraksi komedo berkisar 55-92%, sementara ekstraksi pustul berkisar 73-96%. Penelitian resistensi *P. acnes* di RSHS dilakukan dengan BP pustul, dan didapatkan tingkat kepositivan 100% pada tahun 1986 dan 61% pada tahun 2006.<sup>6,7</sup>

Beberapa faktor yang dapat memengaruhi tingkat kepositivan *P. Acnes*, antara lain kepadatan *P. acnes*,<sup>11-15</sup> lokasi pengambilan sampel,<sup>16</sup> usia pasien,<sup>15</sup> dan faktor biofilm *P. acnes*.<sup>8</sup> Masing-masing folikel pilosebaceus dapat memiliki lingkungan mikro yang berbeda satu sama lain, sehingga memengaruhi kolonisasi *P. acnes*.<sup>11</sup> Semakin padat *P. acnes* maka kemungkinan mendapatkan isolat yang positif akan semakin tinggi.<sup>16</sup> Kepadatan *P. acnes* dipengaruhi pula oleh lokasi tubuh.<sup>9,15</sup> Area dengan kepadatan kelenjar sebaceus yang tinggi, misalnya wajah, dada, dan punggung merupakan tempat yang subur untuk pertumbuhan *P. acnes*.<sup>17</sup> Pada penelitian ini, seluruh BP diambil dari wajah. Teknik pengambilan BP tidak berbeda dengan kuman lain, karena walaupun banyak terdapat anggapan bahwa *P. acnes* bersifat anaerob, *P. acnes* yang ditemukan pada kulit tidak sepenuhnya anaerob. Dari penelitian oleh Cove dkk.<sup>9</sup> didapatkan hasil bahwa *P. acnes* dapat mentoleransi

keberadaan oksigen hingga 100%, walaupun dengan tingkat pertumbuhan yang lebih rendah.

Usia pasien juga memengaruhi tingkat kepadatan *P. acnes*. Miura dkk.<sup>15</sup> (2010) melaporkan bahwa kelompok usia 15-19 tahun memiliki tingkat kepadatan *P. acnes* tertinggi. Pada satu literatur disebutkan, pada usia pubertas, terjadi pematangan unit pilosebaceus sehingga meningkatkan jumlah mikroorganisme lipofilik, misalnya *P. acnes*.<sup>17</sup> Pada penelitian ini kelompok usia terbanyak adalah 20-24 tahun (Tabel 1) yang sudah melewati puncak masa pubertas sehingga kemungkinan menurunkan tingkat kepositivan *P. acnes*.

Keberadaan biofilm *P. acnes* juga dapat menurunkan kepositivan *P. acnes* dari lesi komedo tertutup dan pustul. Biofilm melekat secara ireversibel pada dinding folikel rambut, sehingga pengambilan BP untuk isolasi *P. acnes* yang membentuk biofilm tersebut kemungkinan akan gagal.<sup>8</sup> Pada penelitian ini, BP dari permukaan kulit, komedo tertutup, dan pustul mempunyai tingkat kepositivan yang tidak berbeda secara bermakna.

Prevalensi resistensi *P. acnes* terhadap berbagai antibiotik telah banyak dilaporkan di berbagai negara dengan hasil yang bervariasi, yaitu 91% di Eropa,<sup>18</sup> 31% di Iran,<sup>19</sup> dan 9% di Australia.<sup>20</sup> Prevalensi resistensi pada penelitian ini, dari BP permukaan kulit 68,6%, komedo tertutup 66,7%, dan pustul 66,7%.

Resistensi *P. acnes* terhadap antibiotik dari ketiga BP didapatkan serupa, yaitu tertinggi terhadap klindamisin, diikuti eritromisin, minosiklin, tetrasiklin, dan terendah terhadap doksisisiklin. Di RSHS, Soedarwoto pada tahun 1986 mendapatkan resistensi terhadap tetrasiklin dan kloramfenikol masing-masing sebesar 3,33%, sedangkan pada klindamisin dan eritromisin tidak didapatkan resistensi.<sup>6</sup> Nurwulan (2006) mendapatkan resistensi terhadap tetrasiklin sebesar 12,9%, eritromisin 45,2%, dan klindamisin 61,3%. Pada doksisisiklin dan minosiklin tidak didapatkan resistensi.<sup>7</sup>

Pada satu pasien dapat ditemukan resistensi antibiotik yang berbeda dengan BP yang berbeda. Hal ini disebabkan masing-masing lesi AV dapat diumpamakan sebagai infeksi folikel yang terpisah. Satu lesi dapat mengandung galur *P. acnes* yang resisten, sementara lesi yang lain mengandung galur yang sensitif.<sup>10</sup> Resistensi *P. acnes* tertinggi didapatkan pada klindamisin diikuti eritromisin. Resistensi *P. acnes* pertama kali ditemukan terhadap eritromisin dan klindamisin pada tahun 1979.<sup>21</sup> Tang dkk. (2012)<sup>22</sup> Moon dkk. (2012),<sup>23</sup> serta Luk dkk. (2011)<sup>24</sup> menyebutkan bahwa resistensi terhadap klindamisin adalah yang paling tinggi dibandingkan dengan antibiotik lain, diikuti oleh eritromisin. Moon dkk. (2012)<sup>23</sup> menyatakan bahwa klindamisin topikal merupakan obat *over the counter* (OTC) yang paling sering digunakan untuk mengobati AV sehingga

resistensinya ditemukan paling tinggi. Tetrasiklin dan minosiklin jarang diberikan sebagai terapi antibiotik AV, tetapi resistensi kemungkinan dapat disebabkan adanya resistensi silang dengan doksisisiklin.<sup>24,25</sup> Pada penelitian ini, doksisisiklin merupakan antibiotik yang angka resistensinya paling rendah (<10%). Doksisisiklin merupakan antibiotik pilihan utama untuk terapi AV karena berbagai penelitian menyebutkan angka resistensi yang masih rendah.<sup>21-24</sup> Berdasarkan IAEM, doksisisiklin merupakan terapi oral lini pertama untuk AV derajat sedang dan berat sehingga di RSUP Dr. Hasan Sadikin doksisisiklin diberikan kepada sebagian besar pasien AV yang membutuhkan antibiotik. Hal ini kemungkinan menjadi penyebab mulai timbulnya resistensi terhadap doksisisiklin.

## PENUTUP

Tidak terdapat perbedaan tingkat kepositivan kultur *P. acnes* dari permukaan lesi kulit, komedo tertutup, dan pustul. Hasil uji kepekaan *P. acnes* dari ketiga BP tersebut juga didapatkan serupa. Berdasarkan hasil tersebut, ketiga BP sama baiknya dalam mengisolasi *P. acnes* dari lesi AV dan dalam menilai resistensi.

Doksisisiklin masih dapat digunakan sebagai pilihan utama terapi antibiotik pada pasien AV, sedangkan tetrasiklin dan minosiklin dapat digunakan sebagai terapi alternatif. Klindamisin dan eritromisin sebaiknya dipertimbangkan kembali penggunaannya karena memiliki angka resistensi yang lebih tinggi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Layton AM. Disorders of sebaceous glands. Dalam: Burns T, Breatnach S, Cox N, Griffiths C, penyunting. Rook's textbook of dermatology. Edisi ke-8. New-Jersey: Willey-Blackwell; 2010. h.42.1-88.
- Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM. Acne vulgaris and acneiform eruptions. Dalam: Goldsmith AL, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Lefell DJ, Wolff K, penyunting. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Edisi ke-8. New York: McGraw-Hill; 2012. h.897-917.
- Kelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia. Indonesian acne expert meeting 2012. Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia.
- Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, dkk. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. Eur J Dermatol. 2004;14:391-9.
- Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin. Panduan Praktik Klinik. Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin. RS DR. Hasan Sadikin - FK Universitas Padjadjaran. Bandung. 2013.
- Soedarwoto AD. Resistensi *Propionibacterium acnes* terhadap berbagai antibiotika. Bandung: Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Universitas Padjadjaran; 1986.
- Nurwulan F. Kepekaan *Propionibacterium acnes* terhadap beberapa antibiotik pada penderita akne vulgaris. Bandung: Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Universitas Padjadjaran; 2006.
- Alexeyev OA, Jahns A. Sampling and detection of skin *Propionibacterium acnes*: current status. Anaerobe. 2012;18:479-83.
- Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. Effects of oxygen concentration on biomass production, maximum spesific growth rate and extracellular enzyme production by three species of cutaneous *Propionibacteria* grown in continuous culture. J Gen Microbiol. 1983;129:3327-34.
- Eady AE, Cove JH, Layton AM. Is antibiotic resistance in cutaneous propionibacteria clinically relevant? Am J Clin Dermatol. 2003;4:813-31.
- Shaheen B, Gonzales M. A microbial aetiology of acne: what is the evidence? Br J Dermatol. 2011;165:474-85.
- Zouboulis CC, Piquerro-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. Dermatol. 2003;206:37-53.
- Burkhart CN, Burkhart CG. Microbiology's principle of biofilms as a major factor in the pathogenesis of acne vulgaris. Int J Dermatol. 2003;42:925-27.
- Webster GF. Overview of the pathogenesis of Acne. Dalam: Webster GF, penyunting. Acne and its therapy. New York: Informa Healthcare; 2007.
- Miura Y, Ishige I, Soejima N, Suzuki Y, Uchida K, Kawana S, dkk. Quantitative PCR of *Propionibacterium acnes* DNA in samples aspirated from sebaceous follicles on the normal skin of subjects with or without acne. J Med Dent Sci. 2010; 57:65-74.
- Coates P, Vyakarnm S, Eady EA, Jones CE, Cove JH, Cunliffe WJ dkk. Prevalence of antibiotic-resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10-year surveillance data and snapshot distribution study. Br J Dermatol. 2002;146: 840-48.
- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. Nature. 2011;9:244-53.
- Ross JJ, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, dkk. Clinical and laboratory investigations antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. Br J Dermatol. 2003;148:467-78.
- Zandi S, Vares B, Abdollahi H. Determination of microbial agents of acne vulgaris and *Propionibacterium acnes* antibiotic resistance in patients referred to dermatology clinics in Kerman, Iran. Jundishapur J Microbiol. 2011;4:17-22.
- Toyne H, Webber C, Collignon P, Dwan K, Kljakovic M. *Propionibacterium acnes* (P. acnes) resistance and antibiotic use in patients attending Australian general practice. Aus J Dermatol. 2012;53:106-11.
- Eady EA, Jones C, Tipper JL, Cove JH, Cunliffe WJ, Layton AM dkk. Antibiotic resistant propionibacteria in acne: need for policies to modify antibiotic usage. Br Med J. 1993;306:555-6.
- Tang JJ, Heng A, Chan LC, Tang MM, Rhosidah B. Antibiotic sensitivity of propionibacterium acnes isolated from patients with acne vulgaris in Hospital Kuala Lumpur, Malaysia. Mal J Dermatol. 2012;28:1-8.
- Moon SH, Roh HS, Kim YH, Kim JE, Ko JY. Antibiotic resistance of microbial strains isolated from Korean acne patients. J Dermatol. 2012; 39:833-7.
- Luk NMT, Hui M, Lee CS, Fu LH, Liu ZH, Lam LY, dkk. Antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* among acne patients in a regional skin centre in Hong Kong. JEADV. 2011;27:31-6.
- Eady EA, Gloor M, Leyden JJ. *Propionibacterium acnes* resistance: a worldwide problem. Dermatol. 2003;206:54-6.